

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 512 350 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 92107132.0

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 453/02, A61K 31/435

(22) Anmeldetag: 27.04.92

(30) Priorität: 10.05.91 DE 4115215

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
11.11.92 Patentblatt 92/46

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT  
SE

(71) Anmelder: MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG  
Frankfurter Strasse 250 Postfach 4119  
W-6100 Darmstadt(DE)

(72) Erfinder: Böttcher, Henning, Dr.  
Soderstrasse 95  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Seyfried, Christoph, Dr.  
Mathildenstrasse 6  
W-6104 Jugenheim(DE)  
Erfinder: Bartoszyk, Gerd  
Heinrich-Fulda-Weg 22  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Minck, Klaus-Otto, Dr.  
Büchestrasse 8  
W-6105 Ober-Ramstadt(DE)

(54) Indolderivate.

(57) 3-(Indol-2-carboxamido)-chinuclidine der Formel  
I

Ind-CO-NHR I

worin

Ind eine unsubstituierte oder eine ein- bis dreifach durch Alkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl und/oder Alkylthio mit jeweils 1-4 C-Atomen, 7-11 C-Aralkyloxy, 1-5 C-Acyloxy, 6-10 C-Aroyloxy, 6-10 C-Aryloxy, Trifluormethyl, Cyan, Fluor, Chlor, Hydroxy, 1-4 C-Alkylsulfonyloxy, 6-10 C-Arylsulfonyloxy, Carboxy und/oder Methylendioxy substituierte 2-Indolylgruppe und

R 3-Chinuclidinyl  
bedeuten  
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, die selektive serotonin-antagonistische Wirkung zeigen und als Psychopharmaka verwendet werden können.

EP 0 512 350 A2

Gegenstand der Erfindung sind neue 3-(Indol-2-carboxamido)-chinuclidin-Derivate der Formel I

Ind-CO-NHR I

worin

Ind eine unsubstituierte oder eine ein- bis dreifach durch Alkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl und/oder Alkylthio mit jeweils 1-4 C-Atomen, 7-11 C-Aralkyloxy, 1-5 C-Acyloxy, 6-10 C-Aroyloxy, 6-10 C-Aryloxy, Trifluormethyl, Cyan, Fluor, Chlor, Hydroxy, 1-4 C-Alkylsulfonyloxy, 6-10 C-Arylsulfonyloxy, Carboxy und/oder Methylendioxy substituierte 2-Indolylgruppe und

R 3-Chinuclidinyl  
bedeuten

sowie deren Salze.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen aufzufinden, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die genannten Substanzen bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Diese Wirkungen erlauben es, diese Substanzen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch einen Überschuß an zirkulierendem Serotonin oder durch eine serotonerge Überfunktion charakterisiert sind, einzusetzen. Dazu gehören insbesondere die Behandlung von Psychosen, von Nausea und Erbrechen (wie sie z.B. bei der chemo- oder radiotherapeutischen Behandlung von Krebserkrankungen auftreten), von Dementia oder anderen kognitiven Erkrankungen, von Migräne und von Suchterkrankungen. Dazu gehören weiterhin die Anwendung als Anxiolytikum, als Antiaggressivum, als Antidepressivum und als Analgetikum. Im einzelnen antagonisieren die Verbindungen die Wirkung von Serotonin an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, wie z.B. den durch Serotonin hervorgerufenen von-Bezold-Jarisch-Reflex (Methodik siehe J.Pharm.Pharmacol. 40 (1980), 301-302 und Nature 316 (1985), 126-131). Außerdem verdrängen die neuen Verbindungen die als selektiver 5-HT<sub>3</sub>-Ligand bekannte Substanz <sup>3</sup>H-GR65630 von homogenisiertem Gewebe aus dem endorhinalen Cortex der Ratte (siehe Europ.J.Pharmacol. 159 (1989), 157-164).

Die Verbindungen I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze können daher als Arzneimittelwirkstoffe und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung anderer Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden.

Ähnliche Verbindungen sind in J.Org.Chem. 40, 2525-2529 (1975), in J.Org. Chem. 38, 3004-3011 (1973) und in J.Org.Chem. 33, 487-490 (1968) beschrieben. In allen diesen Fällen sind jedoch keine pharmakologischen Wirkungen ange-

geben.

Im Rest Ind bedeuten die Substituenten 1-4-C-Alkyl vorzugsweise Methyl, ferner auch Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl. 1-4-C-Alkoxy ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy, 1-5-C-Acyloxy vorzugsweise Formyloxy oder Acetyloxy, Propanoyloxy, n-Butanoyloxy, Isobutanoyloxy oder Pivaloyloxy. 1-4-C-Alkylsulfonyloxy ist vorzugsweise Methansulfonyloxy. 6-10-C-Aryloxy ist bevorzugt Phenylloxy, 7-11-C-Aralkyloxy ist bevorzugt Benzylloxy, 6-10-C-Aroyloxy ist bevorzugt Benzoyloxy.

Bevorzugt bedeutet der Rest Ind eine unsubstituierte oder einfach oder zweifach substituierte 2-Indolylgruppe. Falls Ind eine substituierte 2-Indolylgruppe bedeutet, so ist sie vorzugsweise in 4-, 5- und/oder 6-Stellung substituiert und/oder in 1-Stellung alkyliert. Im einzelnen bedeutet Ind vorzugsweise 2-Indolyl, 5-Methoxy-2-indolyl, 1- oder 5-Methyl-2-indolyl, oder 4-Chlor- oder 4-Fluor-2-indolyl. Der Rest R ist 3-Chinuclidinyl.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sowie von ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II,

Ind-CO-X II

wobei Ind die angegebene Bedeutung hat, und

X Chlor, Brom, Acyloxy, vorzugsweise Pivaloyloxy, ferner Acetyloxy, Propionyloxy oder Butanoyloxy, 1-6 C-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, 7-11 C-Aralkyloxy, vorzugsweise Benzylloxy oder 6-10 C-Aroyloxy, vorzugsweise Benzoyloxy, oder Hydroxy bedeutet,

mit 3-Aminochinuclidin umgesetzt, und/oder eine Verbindung, die sonst der Formel I entspricht, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine abspaltbare Schutzgruppe enthält, durch Abspaltung dieser Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt und/oder in einer Verbindung der Formel I einen Rest Ind in einen anderen Rest Ind umwandelt und/oder eine Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt und/oder aus einem Salz einer Base der Formel I diese mittels einer starken Base freisetzt.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel I erfolgt im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York; F.M. Finn et al. The Proteins 3rd ed. Vol. II Chap. 2 oder Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reak-

tionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu einer Verbindung der Formel I umsetzt.

Die Herstellung einer Verbindung der Formel I erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wie sie im allgemeinen zur Herstellung von Amiden oder in der Peptidchemie verwendet werden, vorzugsweise, indem man eine Verbindung der Formel II mit 3-Aminochinuclidin oder einem seiner Salze in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran (THF), Dimethylformamid (DMF) 1,4-Dioxan, Alkoholen wie z.B. Methanol oder Ethanol, weiteren Ethern wie z.B. Diethylether, Dichlormethan oder aber auch Mischungen der genannten Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen 10° und dem jeweiligen Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, gegebenenfalls unter Zusatz eines Aktivators oder eines Katalysators, wie z.B. 4-(Dimethylamino)-pyridin oder N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, aber auch Pivalinsäurechlorid, über eine Zeitdauer von 0,5 bis 72 Stunden umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I enthalten zumindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Sie können daher als Racemate, falls mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden sind, auch als Gemische mehrerer Racemate sowie in verschiedenen optisch-aktiven Formen vorliegen. Weisen die Verbindungen zwei oder mehr Asymmetriezentren auf, dann fallen sie bei der Synthese im allgemeinen als Gemisch von Racematen an, aus denen man die einzelnen Racemate, beispielsweise durch Umkristallisieren aus inerten Lösungsmitteln, in reiner Form isolieren kann. Erhaltene Racemate können, falls erwünscht, nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in ihre optischen Antipoden getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem Racemat durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Diacetylweinsäure, Camphersulfonsäuren, Mandelsäure, Äpfelsäure oder Milchsäure. Die verschiedenen Formen der Diastereomeren können in an sich bekannter Weise, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, getrennt, und die optisch aktiven Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise aus den Diastereomeren in Freiheit gesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel II sind zum Teil bekannt; die nicht bekannten Verbindungen können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden. So können z.B. N- oder O-acylier-

te Verbindungen aus den nicht-acylierten Vorstufen durch Umsetzung mit Säureanhydriden, z.B. Acetanhydrid, in basischen organischen Lösungsmitteln, z.B. Pyridin, hergestellt werden.

Ebenso können die an sich bekannten Methoden zur Derivatisierung von Carbonsäuren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II verwendet werden.

Man kann weiterhin aus Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine abspaltbare Schutzgruppe, insbesondere eine hydrogenolytisch abspaltbare Schutzgruppe, wie Benzyl oxy, enthalten, diese mittels katalytischer Hydrierung abspalten, wobei man Verbindungen der Formel I erhält. Weiterhin können in besonderen Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine solvolytisch abspaltbare Schutzgruppe, wie Acyl (z.B. Acetyl) oder Sulfonyl (z.B. Methansulfonyl oder Toluolsulfonyl), enthalten, zu Verbindungen der Formel I solvolysiert, insbesondere hydrolysiert werden.

Die Ausgangsstoffe für die Solvolyse sind beispielsweise erhältlich durch Reaktionen von 1-Z-Ind-COX mit 3-Aminochinuclidin oder einem seiner Salze, wobei Ind die angegebene Bedeutung besitzt und Z eine solvolytisch abspaltbare Gruppe ist. So können insbesondere Verbindungen der Formel I, wobei der Rest Ind in der 1-Stellung des Indols eine Acylgruppe, vorzugsweise eine Alkanoyl-, Alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe mit jeweils bis zu 10 C-Atomen, wie Methan-, Benzol- oder p-Toluolsulfonyl, enthält, zu den entsprechenden in 1-Stellung unsubstituierten Verbindungen hydrolysiert werden, z.B. in saurem, besser neutralem oder alkalischem Medium bei Temperaturen zwischen 0 und 200 °C. Als Basen verwendet man zweckmäßig Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Ammoniak, unter Bedingungen, bei denen die Säureamidbindung nicht gespalten wird. Als Lösungsmittel wählt man vorzugsweise Wasser, niedere Alkohole wie Methanol oder Ethanol, Ether wie THF oder Dioxan, Sulfone wie Tetramethylensulfon oder deren Gemische, besonders die Wasser enthaltenden Gemische. Eine Hydrolyse kann bereits beim Behandeln mit Wasser allein erfolgen, insbesondere in der Siedehitze.

Man kann in einer Verbindung der Formel I einen Rest Ind in einen anderen Rest Ind umwandeln, sofern die gewählten Reaktionsbedingungen die Säureamidbindung nicht zerstören, indem man z.B. eine Ethergruppe spaltet, wobei das entsprechende Hydroxyderivat entsteht, und/oder eine Carboxylgruppe verestert und/oder eine Estergruppe verseift und/oder eine Carboxylgruppe durch Decarboxylierung abspaltet. So kann man die Ether spalten durch Behandeln mit Dimethylsulfid-

Bortribromid-Komplex, z.B. in Toluol, Ethern wie THF oder Dimethylsulfoxid, oder durch Verschmelzen mit Pyridin- oder Anilinhydrohalogeniden, vorzugsweise Pyridinhydrochlorid, bei etwa 150-250 °C, oder durch Behandeln mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol bei etwa 0-110 °C, oder durch katalytische Hydrierung, z.B. in Gegenwart von Palladium-Kohle in einem der oben genannten inerten Lösungsmitteln, z.B. Methanol, bei z.B. 0 bis 50 °C und bei z.B. 1 bis 10 bar. Die genannten Veresterungen erfolgen z.B. durch die Behandlung einer Lösung der Carbonsäure mit einem Alkohol unter Zusatz von  $\text{SOCl}_2$  oder eines wasserabspaltenden Mittels, wobei vorzugsweise ein Überschuß des Alkohols als Lösungsmittel dient. Die Hydrolyse von Carbonsäureestern erfolgt z.B. mittels saurer oder basischer Katalyse in einer wäßrigen Lösung, die zusätzlich ein inertes mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel, wie Dioxan, enthalten kann. Decarboxylierungen werden zweckmäßigerweise in alkalischem Medium, z.B. in N,N-Dimethylanilin bei Temperaturen zwischen 40 und 190 °C, vorzugsweise zwischen 160 und 190 °C, ausgeführt.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich bevorzugt Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylsigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- und Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Säureadditionssalze, die nicht physiologisch unbedenklich sind (z.B. Pikrate), können sich zur Isolierung und Aufreinigung der Basen der Formel I eignen.

Eine Base der Formel I kann, falls erwünscht, aus einem ihrer Salze mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei kön-

nen sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffe(n) in eine geeignete Darreichungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendungen Salben, Cremes, Pflaster oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und bei der Bekämpfung von Krankheiten verwendet werden, insbesondere von Krankheiten, die mit einem Überschuß an zirkulierendem Serotonin oder durch eine serotonerge Überfunktion gekennzeichnet sind. Zu diesen Krankheiten gehören insbesondere Psychosen, Nausea und Erbrechen, wie sie als Begleitsymptome bei der chemo- und radiotherapeutischen Behandlung von Tumoren entstehen, Dementia und andere kognitive Erkrankungen, Migräne und Suchterkrankungen. Weiterhin gehören anxiolytische, analgetische, anti-depressive und anti-aggressive Wirkung in diesen Anwendungsbereich.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (Thioridazin, Haloperidol) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,2 und 1000 mg, insbesondere

zwischen 0,2 und 100 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0.003 und 20 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden einzelnen Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Anwendung ist bevorzugt.

#### Beispiele

In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit Ethylacetat oder Ether, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

Die Festpunkte beziehen sich, sofern nichts anderes angegeben ist, auf die freien Basen.

#### Beispiel 1

Zu einer Lösung von 2,4 g Indol-2-carbonsäure in 70 ml THF fügt man die äquimolare Menge Pivalinsäurechlorid und 2 ml Pyridin hinzu. Anschließend werden bei Raumtemperatur 3,1 g 3-Aminochinuclidin in 10 ml THF zugegeben, und es wird 3 Stunden gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man Indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, F. 178-80°.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Aminochinuclidin

mit 5-Methylindol-2-carbonsäure 5-Methylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, F. 163-165°;

mit 6-Methoxyindol-2-carbonsäure 6-Methoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 4-Benzoyloxyindol-2-carbonsäure 4-Benzoyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 5-Methoxyindol-2-carbonsäure 5-Methoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, F. 250-52°,

mit 4-Fluorindol-2-carbonsäure 4-Fluorindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, F. 255-257°,

mit 5-Fluorindol-2-carbonsäure 5-Fluorindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, F. 316-318°,

mit 1-Ethylindol-2-carbonsäure 1-Ethylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 5-Ethoxyindol-2-carbonsäure 5-Ethoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Ethoxyindol-2-carbonsäure 6-Ethoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 7-Ethoxyindol-2-carbonsäure 7-Ethoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 5-Cyanindol-2-carbonsäure 5-Cyanindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Cyanindol-2-carbonsäure 6-Cyanindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 7-Cyanindol-2-carbonsäure 7-Cyanindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 4-Chlorindol-2-carbonsäure 4-Chlorindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, F. 240-42°,

mit 5-Chlorindol-2-carbonsäure 4-Chlorindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Chlorindol-2-carbonsäure 6-Chlorindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 5,6-Dimethoxyindol-2-carbonsäure 5,6-Dimethoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 5,6-Methylenedioxyindol-2-carbonsäure 5,6-Methylenedioxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 4,5,6-Trimethoxyindol-2-carbonsäure 4,5,6-Trimethoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 5-Trifluormethylindol-2-carbonsäure 5-Trifluormethylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Trifluormethylindol-2-carbonsäure 6-Trifluormethylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 5-Benzoyloxyindol-2-carbonsäure 5-Benzoyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, F. 283-284°,

mit 5-Benzylindol-2-carbonsäure 5-Benzylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Benzylindol-2-carbonsäure 6-Benzylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Benzyl-1-methyl-indol-2-carbonsäure 6-Benzyl-1-methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Chlor-1-methyl-indol-2-carbonsäure 6-Chlor-1-methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Cyan-1-methyl-indol-2-carbonsäure 6-Cyan-1-methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 1-Methylindol-2-carbonsäure 1-Methylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, F. 182-

84°.

mit 7-Benzylindol-2-carbonsäure 7-Benzylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Ethoxy-1-methyl-indol-2-carbonsäure 6-Ethoxy-1-methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Benzyl oxyindol-2-carbonsäure 6-Benzyl oxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 7-Benzyl oxyindol-2-carbonsäure 7-Benzyl oxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid;

F. 268-269°.

mit 5-Cyan-1-methyl-indol-2-carbonsäure 5-Cyan-1-methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-Propoxyindol-2-carbonsäure 6-Propoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 7-Fluorindol-2-carbonsäure 7-Fluorindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 4-Trifluormethylindol-2-carbonsäure 4-Trifluormethylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 5-Ethylindol-2-carbonsäure 5-Ethylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

mit 6-tert.-Butylindol-2-carbonsäure 6-tert.-Butylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid und

mit 6-Acetoxy-1-methyl-indol-2-carbonsäure 6-Acetoxy-1-methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid.

#### Beispiel 2

300 mg 5-Hydroxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid werden in 20 ml Pyridin gelöst und mit 8 ml Acetanhydrid unter Kühlung versetzt. Danach wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 5-Acetoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid.

Analog erhält man durch Umsetzung der 4-, 5- oder 6-Hydroxyindol-2-carbonsäuren mit den entsprechend Carbonsäureanhydriden

5-Pivaloyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

6-Pivaloyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

6-Butanoyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

5-Butanoyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

4-Propanoyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

5-Propanoyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

6-Propanoyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-

3-yl)-amid,

4-Methansulfonyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, amid,

5-Methansulfonyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, amid,

6-Methansulfonyloxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, amid,

5-Propanoyloxy-1-methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

4-Methansulfonyloxy-1-methyl-2-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

5-Methansulfonyloxy-1-methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid und

5-Acetoxy-1-methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid.

#### Beispiel 3

0,5 g 7-Benzyl oxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid (F. 268-269°) werden in 40 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 0,2 g Palladium-Kohle(5%) bei Raumtemperatur über eine Zeitdauer von 1 Stunde hydriert. Anschließend wird die Hydrierlösung eingeeengt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 7-Hydroxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid.

Analog erhält man durch Hydrierung von 5-Benzyl oxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid (F. 283-284°),

5-Hydroxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid,

von 6-Benzyl oxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid 6-Hydroxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid und

von 4-Benzyl oxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid 4-Hydroxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid.

#### Beispiel 4

2,7 g 5-Methylindol-2-carbonsäure werden unter Zugabe von 3,0 g Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 100 ml THF bei Raumtemperatur gelöst und mit 3,2 g 3-Aminochinuclidin suspendiert in 20 ml THF versetzt. Anschließend wird 6 Stunden bei 40° gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 5-Methylindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid.

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Substanzen der Formel I oder eines ihrer Säureadditionssalze enthalten:

#### Beispiel A: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg 4-Chlorindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, so daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

#### Beispiel B: Dragees

Analog Beispiel A werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

#### Beispiel C: Kapseln

2 kg 5-Methoxyindol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg Wirkstoff enthält.

#### Beispiel D: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Analog sind Tabletten, Dragees, Kapseln und Ampullen erhältlich, die eine andere Verbindung der Formel I und/oder ein oder mehrere physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze einer Verbindung der Formel I enthalten.

#### Patentansprüche

1. 3-(Indol-2-carboxamido)-chinuclidine der Formel I

Ind-CO-NHR I

worin

Ind eine unsubstituierte oder eine ein- bis dreifach durch Alkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl und/oder Alkylthio mit jeweils 1-4 C-Atomen, 7-11 C-Aralkyloxy, 1-5 C-Acyloxy, 6-10 C-Aroyloxy, 6-10 C-Aryloxy, Trifluormethyl, Cyan, Fluor, Chlor, Hydroxy, 1-4 C-Alkylsulfonyloxy, 6-10 C-Arylsulfonyloxy, Carboxy und/oder Methylen-dioxy substituierte 2-Indolylgruppe

und  
R 3-Chinuclidinyl  
bedeuten

sowie deren Salze.

2.

- a) 4-Chlor-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid
- b) 5-Methoxy-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid
- c) Indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid
- d) 1-Methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid
- e) 5-Methyl-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid
- f) 4-Fluor-indol-2-carbonsäure-N-(chinuclidin-3-yl)-amid

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II

Ind-CO-X II

wobei der Rest Ind die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und X Cl, Br, Acyloxy, Alkoxy mit jeweils 1-6 C-Atomen, Aralkyloxy mit 7-11 C-Atomen, Aroyloxy, mit jeweils 6-10 C-Atomen oder Hydroxy bedeuten, mit 3-Amino-chinuclidin umgesetzt und/oder eine Verbindung, die sonst der Formel I entspricht, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine abspaltbare Schutzgruppe enthält, durch Abspaltung dieser Schutzgruppe in eine Verbindung der Formel I überführt und/oder in einer Verbindung der Formel I einen Rest Ind in einen anderen Rest Ind und/oder eine Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Darreichungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 512 350 A3**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **92107132.0**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 453/02, A61K 31/435**

(22) Anmeldetag: **27.04.92**

(30) Priorität: **10.05.91 DE 4115215**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**11.11.92 Patentblatt 92/46**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE**

(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: **16.12.92 Patentblatt 92/51**

(71) Anmelder: **MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG  
Frankfurter Strasse 250 Postfach 4119  
W-6100 Darmstadt(DE)**

(72) Erfinder: **Böttcher, Henning, Dr.  
Soderstrasse 95  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Seyfried, Christoph, Dr.  
Mathildenstrasse 6  
W-6104 Jugenheim(DE)  
Erfinder: Bartoszyk, Gerd  
Heinrich-Fulda-Weg 22  
W-6100 Darmstadt(DE)  
Erfinder: Minck, Klaus-Otto, Dr.  
Büchestrasse 8  
W-6105 Ober-Ramstadt(DE)**

(54) Indolderivate.

(57) 3-(Indol-2-carboxamido)-chinuclidine der Formel  
I

Ind-CO-NHR I

worin

Ind eine unsubstituierte oder eine ein- bis dreifach durch Alkyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl und/oder Alkylthio mit jeweils 1-4 C-Atomen, 7-11 C-Aralkyloxy, 1-5 C-Acyloxy, 6-10 C-Aroyloxy, 6-10 C-Aryloxy, Trifluormethyl, Cyan, Fluor, Chlor, Hydroxy, 1-4 C-Alkylsulfonyloxy, 6-10 C-Arylsulfonyloxy, Carboxy und/oder Methylendioxy substituierte 2-Indolylgruppe und  
R 3-Chinuclidinyl

bedeuten

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, die selektive serotonin-antagonistische Wirkung zeigen und als Psychopharmaka verwendet werden können.

**EP 0 512 350 A3**



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 10 7132

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)
Y	GB-A-2 231 264 (SANDOZ LTD) * page 48-49; page 49, compound 50 * ---	1,5-7	C07D453/02 A61K31/435
Y	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Bd. 34, Nr. 1, Januar 1991, WASHINGTON US Seiten 140 - 151 C.J. SWAIN ET AL. 'Novel 5-HT3 antagonists. Indole oxadiazoles.' * Seite 140; Seite 146, Verbindungen 15f und 15g * ---	1,5-7	
Y	EP-A-0 328 200 (MERCK SHARP & DOHME LTD.) * example 22 and 33 * ---	1,5-7	
A	EP-A-0 289 170 (BEECHAM GROUP PLC) * Ansprüche *	1,5-7	
A	DE-A-3 810 552 (SANDOZ-PATENT-GMBH) * Ansprüche * -----	1,5-7	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL.5)
			C07D
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchant DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 12 OKTOBER 1992	Prüfer VAN BIJLEN H.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		I : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung alleine betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPF FORM 1501 (01/92) (P0607)

(19) EUROPEAN PATENT OFFICE

(11) Publication no.: EP 0 512 350 A2

(12) EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application No.: 92107132.0

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 453/02, A61K 31/435

(22) Filing Date: April 27, 1992

(30) Priority: May 10, 1991, Germany, 4115215

(71) Applicant: Merck Patent GmbH  
Frankfurter Strasse 250 P.O. Box 4991  
W-6100 Darmstadt, Germany

(43) Publication date of the patent application: 11  
November 1992, Patent Bulletin 92/46

(84) Contracting nations cited: Austria, Belgium,  
Switzerland, Germany, Denmark, Spain,  
France, Great Britain, Greece, Ireland, Italy,  
Liechtenstein, Luxembourg, Netherlands,  
Portugal, Sweden

(72) Inventors:  
Dr. Henning Bottcher  
Soderstrasse 95  
W-6100 Darmstadt, Germany

Dr. Christoph Seyfried  
Mathildenstrasse 6  
W-6104 Jugenheim, Germany

Gerd Bartoszyk  
Heinrich-Fulda-Weg 22  
W-6100 Darmstadt, Germany

Dr. Klaus-Otto Minck  
Buchestrasse 8  
W-6105 Ober-Ramstadt, Germany

(54) Indole Derivatives

(57) 3-(Indole-2-carboxamide)quinuclidines of formula I

Ind-CO-NHR      I

where

Ind is an unsubstituted 2-indolyl group or a 2-indolyl group substituted once or twice by an alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl and/or alkylthio substituent, each with 1-4 carbon atoms, 7-11 C-aralkyloxy, 1-5 C-acyloxy, 6-10 C-aroyloxy, 6-10 C-aryloxy, trifluoromethyl, cyano, fluoro, chloro, hydroxyl, 1-4 C-alkylsulfonyloxy, 6-10 C-arylsulfonyloxy, carboxyl and/or methylenedioxy and

R is 3-quinuclidinyl  
as well as their physiologically safe salts which have a selective serotonin antagonist effect and can be used as psychopharmaceuticals.

The object of this invention is novel 3-(indole-2-carboxamide)quinuclidine derivatives of formula I

Ind-CO-NHR I

where

Ind is an unsubstituted 2-indolyl group or a 2-indolyl group with one or two substituents in the form of an alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl and/or alkylthio group, each with 1-4 carbon atoms, 7-11 C-alkyloxy, 1-5 C-acyloxy, 6-10 C-aryloxy, 6-10 C-aryloxy, trifluoromethyl, cyano, fluoro, chloro, hydroxyl, 1-4 C-alkylsulfonyloxy, 6-10 C-arylsulfonyloxy, carboxyl and/or methylenedioxy, and

R is 3-quinuclidinyl,  
as well as their salts.

The object of this invention is to discover novel compounds which can be used to produce pharmaceutical drugs.

It has been discovered that these substances have valuable pharmacological properties and are tolerated well. These effects permit use of these substances for treatment of diseases characterized by an excess of circulating serotonin or by a serotonergic hyperfunction. This includes in particular the treatment of psychoses, nausea and vomiting (such as the side effects of treatment of cancer by chemotherapy or radiation), dementia or other cognitive disorders, migraines and addictive disorders. This also includes use as an anxiolytic, as an antiaggressive or antidepressive drug and as an analgesic. Specifically, these compounds antagonize the action of serotonin on 5-HT<sub>3</sub> receptors such as the Bezold-Jarisch reflex induced by serotonin (for methods, see *J. Pharm. Pharmacol.* **40** (1980), 301-302 and *Nature* **316** (1985), 126-131). In addition, these novel compounds displace the substance <sup>3</sup>H-GR65630, which is known to be a selective 5-HT<sub>3</sub> ligand, of homogenized tissue from the endorhinal cortex of the rat (see *Europ. J. Pharmacol.* **159** (1989), 157-164).

Compounds I and their physiologically safe acid addition salts can therefore be used as pharmaceutical active ingredients and as intermediates for the production of other pharmaceutical active ingredients.

Similar compounds are described in *J. Org. Chem.* **40**, 2525-2529 (1975), in *J. Org. Chem.* **38**, 3004-3011 (1973) and in *J. Org. Chem.* **33**, 487-490 (1968). However, no pharmacological effects have been described in any of these cases.

In the Ind group, the 1-4-C-alkyl substituents are preferably methyl or ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl or *tert*-butyl. 1-4-C-Alkoxy is preferably methoxy or ethoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy or *tert*-butoxy, 1-5-C-Acyloxy is

preferably formyloxy or acetyloxy, propanoyloxy, *n*-butanoyloxy, isobutanoyloxy or pivaloyloxy. 1-4-C-Alkylsulfonyloxy is preferably methanesulfonyloxy. 6-10-C-Aryloxy is preferably phenyloxy, 7-11-C-aralkyloxy is preferably benzyloxy, and 6-10-C-aryloxy is preferably benzoyloxy.

The Ind group preferably denotes an unsubstituted 2-indolyl group or such a group with one or two substituents. If Ind is a substituted 2-indolyl group, then it is preferably substituted in positions 4, 5 and/or 6 and/or alkylated in position 1. Specifically, Ind preferably stands for 2-indolyl, 5-methoxy-2-indolyl, 1- or 5-methyl-2-indolyl, or 4-chloro-2-indolyl or 4-fluoro-2-indolyl. The R group is 3-quinuclidinyl.

The object of this invention is also a method of synthesis of compounds of formula I as well as their salts, characterized in that the compounds of formula II

Ind-CO-X      II

where Ind has the meanings given above,

and

X stands for chlorine, bromine, acyloxy, preferably pivaloyloxy, as well as acetyloxy, propionyloxy or butanoyloxy, 1-6-C-alkoxy, preferably methoxy or ethoxy, 7-11-C-aralkyloxy, preferably benzyloxy or 6-10-C-aryloxy, preferably benzoyloxy, or hydroxy

is reacted with 3-aminoquinuclidine and/or a compound which otherwise corresponds to formula I, but instead of one or more hydrogen atoms, it contains a protective group that can be split off, converting it to a compound of formula I by splitting off this protective group and/or converting one Ind group in a compound of formula I into another Ind group and/or converting a base of formula I into one of its salts by treating it with an acid and/or releasing the base from the salt of a base of formula I by means of a strong base.

Compounds of formula I are otherwise synthesized according to known methods such as those described in the literature (e.g., J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, New York; F. M. Finn et al., *The Proteins*, 3<sup>rd</sup> edition, vol. II, chapter 2 or Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart), namely under reaction conditions such as those which are known and are suitable for the reactions mentioned above. One can also use known variants that are not specified further here.

Starting materials for the claimed process may also be formed *in situ*, if desired, in such a way that they are not isolated from the reaction mixture but instead are reacted further immediately to form a compound of formula I.

A compound of formula I is synthesized by known methods, such as those used in general to synthesize amides or by the methods of peptide chemistry, preferably by reacting a compound of formula II with 3-aminoquinuclidine or one of its salts in a suitable solvent such as

tetrahydrofuran (THF), dimethyl formamide (DMF), 1,4-dioxane, alcohols such as methanol or ethanol, as well as ethers such as diethyl ether, dichloromethane or mixtures of these solvents at temperatures between 10°C and the respective boiling point of the solvent, optionally with the addition of an activator or a catalyst such as 4-dimethylaminopyridine or N,N'-dicyclohexylcarbodiimide as well as pivalic acid chloride for a period of 0.5 hour to 72 hours.

Compounds of formula I contain at least one asymmetrical carbon atom. They may therefore be used in the form of racemates if there are several asymmetrical carbon atoms, as well as mixtures of several racemates and in different optically active forms. If the compounds have two or more asymmetry centers, they are generally obtained in synthesis as a mixture of racemates from which the individual racemates can be isolated in pure form, e.g., by recrystallization from inert solvents. If desired, the racemates thus obtained can be separated mechanically or chemically into the optical antipodes by essentially known methods. Diastereomers are preferably formed from the racemate by reaction with an optically active separating agent. Suitable separating agents include, for example, optically active acids such as the D- and L-forms of tartaric acid, dibenzoyl tartaric acid, diacetyl tartaric acid, camphor sulfonic acids, mandelic acid, malic acid or lactic acid. The various forms of the diastereomers may be separated by essentially known methods, such as fractional crystallization, and the optically active compounds of formula I can be released from the diastereomers by known methods.

Some of the compounds of formula II are known; the compounds that are not known can be synthesized easily by analogy with the known compounds. For example, N- or O-acylated compounds can be synthesized from their unacylated precursors by reaction with acid anhydrides such as acetic anhydride in basic organic solvents such as pyridine.

Likewise, essentially known methods of derivatization of carboxylic acids may be used to synthesize compounds of formula II.

In addition, a cleavable protective group, in particular a protective group such as benzyloxy that can be split off by hydrogenolysis, may be split off by catalytic hydrogenation from compounds which otherwise correspond to formula I but instead of one or more hydrogen atoms, contain such a protective group, yielding compounds of formula I. In addition, compounds which otherwise correspond to formula I but instead of one or more hydrogen atoms contain a protective group that can be split off by solvolysis such as acyl (e.g., acetyl) or sulfonyl (e.g., methanesulfonyl or toluenesulfonyl) may also be converted to compounds of formula I by solvolysis, in particular by hydrolysis.

Starting materials for solvolysis are accessible, for example, by reaction of 1-Z-Ind-COX with 3-aminoquinuclidine or one of its salts, where Ind has the meanings given above, and Z is a group that can be split off by solvolysis. Thus, compounds of formula I, where the Ind group in position 1 on the indole is an acyl group, preferably an alkanoyl, alkylsulfonyl or arylsulfonyl group, each having up to 10 carbon atoms such as methane sulfonyl, benzene sulfonyl or *p*-toluene sulfonyl in

particular, may be hydrolyzed to the corresponding compounds which are not substituted in position 1, e.g., in an acidic medium, or even better, in a neutral or alkaline medium at temperatures between 0 and 200°C. Preferred bases include sodium hydroxide, potassium hydroxide and calcium hydroxide, sodium carbonate and potassium carbonate or ammonia under conditions under which the acid amide bond is not cleaved. Preferred solvents include water, low alcohols such as methanol or ethanol, ethers such as THF or dioxane, sulfones such as tetramethylene sulfone or mixtures thereof, especially mixtures containing water. Hydrolysis can take place by treating with water alone, especially at the boiling point.

An Ind group in a compound for formula I can be converted to another Ind group if the selected reaction conditions do not destroy the acid amide bond, e.g., by cleaving an ether group, forming the corresponding hydroxyl derivative and/or esterifying a carboxyl group and/or saponifying an ester group and/or splitting off a carboxyl group by decarboxylation. The ether can be split by treating it with a dimethyl sulfide-boron tribromide complex, e.g., in toluene, ethers such as THF or dimethyl sulfoxide or by melting it with pyridine hydrohalides or aniline hydrohalides, preferably pyridine hydrochloride at approximately 150 to 250°C or by treating with diisobutyl aluminum hydride in toluene at approximately 0 to 110°C or by catalytic hydrogenation, e.g., in the presence of palladium carbon in one of the inert solvents mentioned above such as methanol at 0 to 50°C, for example, and 1 to 10 bar, for example. Such an esterification takes place, for example, by treating a solution of the carboxylic acid with an alcohol with the addition of  $\text{SOCl}_2$  or an agent that splits off water, with an excess of alcohol preferably serving as the solvent. Hydrolysis of carboxylate esters takes place by means of acid or base catalysis in an aqueous solution, which may also contain an inert organic solvent such as dioxane that is miscible with water. Decarboxylation is preferably carried out in an alkaline medium, e.g., in N,N-dimethylaniline at temperatures between 40 and 190°C, preferably between 160 and 190°C.

The resulting base of formula I may be converted to the respective acid addition salts by reacting it with an acid. Acids that supply physiologically safe salts are preferred for this reaction. For example, such acids that may also be used include inorganic acids such as sulfuric acid, hydrohalic acids such as hydrochloric acid or hydrobromic acid, phosphoric acids such as orthophosphoric acid, nitric acid, sulfamic acid, as well as organic acids, specifically aliphatic, alicyclic, araliphatic, aromatic or heterocyclic monobasic or polybasic carboxylic acids, sulfonic acid or sulfuric acids such as formic acid, acetic acid, propionic acid, pivalic acid, diethyl acetic acid, malonic acid, succinic acid, pimelic acid, fumaric acid, maleic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, benzoic acid, salicylic acid, 2-phenylpropionic acid, citric acid, gluconic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, isonicotinic acid, methane sulfonic acid and ethane sulfonic acid, benzene sulfonic acid, *p*-toluene sulfonic acid, naphthalene mono- and disulfonic acids, and lauryl sulfuric acid. Acid addition salts which are not physiologically safe (such as picrates) may be suitable for isolation and purification of the bases of formula I.

If desired, a base of formula I may be released from one of its salts with a strong base such as sodium or potassium hydroxide or sodium or potassium carbonate.

The object of this invention is also the use of compounds for formula I and/or also their physiologically safe salts for production of pharmaceutical preparations, in particular by nonchemical methods, whereby they can be converted to a suitable form of administration together with at least one vehicle or additive and optionally in combination with one or more other active ingredients.

The object of this invention also includes agents, pharmaceutical preparations in particular, containing one or more compounds of formula I and/or their physiologically safe salts. These preparations may be used as pharmaceutical drugs in human and veterinary medicine. Suitable vehicle substances include organic and inorganic substances which are suitable for enteral (e.g., oral), parenteral or topical application and which do not react with these novel compounds; such suitable vehicles include water, vegetable oils, benzyl alcohols, polyethylene glycols, gelatin, carbohydrates such as lactose or starch, magnesium stearate, talc and liquid petrolatum. In particular, tablets, pills, capsules, syrups, liquids, drops or suppositories are suitable for enteral administration, and solutions, preferably oil-based solutions or water-based solutions as well as suspensions, emulsions and implants are suitable for parenteral administration, and creams, ointments, patches or powders are suitable for topical application. These novel compounds may also be lyophilized, and the resulting lyophilizates may be used to prepare injection preparations, for example.

The preparations according to this invention may be sterilized and/or may contain additives such as preservatives, lubricants, stabilizers and/or wetting agents, emulsifiers, salts to influence the osmotic pressure, buffering substances, coloring agents, flavoring agents and/or perfumes. If desired, they may also contain one or more other active ingredients, e.g., one or more vitamins.

Compounds of formula I and their physiologically safe salts may be used for therapeutic treatment of the human or animal body and to combat diseases, in particular diseases characterized by an excess of circulating serotonin or a serotonergic hyperfunction. Such diseases include in particular psychoses, nausea and vomiting, such as the side effects of treatment of tumors with chemotherapy and radiation therapy, as well as dementia and other cognitive disorders, migraines and addictive disorders. In addition, the range of indications also includes anxiolytic, analgesic, antidepressant and antiaggressive effects.

Substances according to this invention are usually administered like known preparations which are available commercially (thioridazine, haloperidol), preferably in doses between approximately 0.2 and 1000 mg, in particular between 0.2 and 100 mg, per dosage unit. The daily dose is preferably between approximately 0.003 and 20 mg/kg body weight. The specific dose for each individual patient, however, depends on a variety of factors, e.g., the efficacy of the specific compound used, the patient's age, weight, general health, sex, diet, time of administration and



method of administration, rate of elimination, drug combination and severity of the respective disease for which this treatment is used. Oral administration is preferred.

#### Examples

In the examples which follow, the phrase "conventional work-up" has the following meaning: water is added if necessary, extraction is performed with ethyl acetate or ether, the active ingredient is isolated, the organic phase is dried over sodium sulfate, filtered, evaporated and purified by chromatography on silica gel and/or by crystallization. Temperatures are given in degrees Celsius.

The melting points refer to the free bases, unless otherwise indicated.

#### Example 1

An equimolar amount of pivalic acid chloride and 2 mL pyridine are added to a solution of 2.4 g indole-2-carboxylic acid in 70 mL THF. Then at room temperature, 3.1 g 3-aminoquinuclidine in 10 mL THF is added, and the mixture is boiled for three hours. After a conventional work-up, this yields indole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide, m.p. 178-180°C.

By analogy, by reacting 3-aminoquinuclidine

with 5-methylindole-2-carboxylic acid, this yields 5-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

m.p. 163-165°C;

with 6-methoxyindole-2-carboxylic acid, this yields 6-methoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

**with 4-benzyloxyindole-2-carboxylic acid, this yields 4-benzyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,**

with 5-methoxyindole-2-carboxylic acid, this yields 5-methoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

m.p. 250-252°C,

with 4-fluoroindole-2-carboxylic acid, this yields 4-fluoroindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

**m.p. 255-257°C,**

with 5-fluoroindole-2-carboxylic acid, this yields 5-fluoroindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

**m.p. 316-318°C,**

with 1-ethylindole-2-carboxylic acid, this yields 1-ethylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 5-ethoxyindole-2-carboxylic acid, this yields 5-ethoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-ethoxyindole-2-carboxylic acid, this yields 6-ethoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 7-ethoxyindole-2-carboxylic acid, this yields 7-ethoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 5-cyanoindole-2-carboxylic acid, this yields 5-cyanoindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-cyanoindole-2-carboxylic acid, this yields 6-cyanoindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 7-cyanoindole-2-carboxylic acid, this yields 7-cyanoindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 4-chloroindole-2-carboxylic acid, this yields 4-chloroindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

m.p. 240-242°C,

with 5-chloroindole-2-carboxylic acid, this yields 5-chloroindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-chloroindole-2-carboxylic acid, this yields 6-chloroindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 5,6-dimethoxyindole-2-carboxylic acid, this yields 5,6-dimethoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 5,6-methylenedioxyindole-2-carboxylic acid, this yields 5,6-methylenedioxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 4,5,6-trimethoxyindole-2-carboxylic acid, this yields 4,5,6-trimethoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 5-trifluoromethylindole-2-carboxylic acid, this yields 5-trifluoromethylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-trifluoromethylindole-2-carboxylic acid, this yields 6-trifluoromethylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 5-benzyloxyindole-2-carboxylic acid, this yields 5-benzyloxyindole-2-carboxylic acid N-

**(quinuclidin-3-yl)amide,**

m.p. 283-284°C,

with 5-benzylindole-2-carboxylic acid, this yields 5-benzyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-benzylindole-2-carboxylic acid, this yields 6-benzyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-benzyl-1-methylindole-2-carboxylic acid, this yields 6-benzyl-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-chloro-1-methylindole-2-carboxylic acid, this yields 6-chloro-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-cyano-1-methylindole-2-carboxylic acid, this yields 6-cyano-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 1-methylindole-2-carboxylic acid, this yields 1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

m.p. 182-184°C.

with 7-benzylindole-2-carboxylic acid, this yields 7-benzylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-ethoxy-1-methylindole-2-carboxylic acid, this yields 6-ethoxy-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

**with 6-benzyloxyindole-2-carboxylic acid, this yields 6-benzyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,**

**with 7-benzyloxyindole-2-carboxylic acid, this yields 7-benzyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,**

m.p. 268-269°C.

with 5-cyano-1-methylindole-2-carboxylic acid, this yields 5-cyano-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-propoxyindole-2-carboxylic acid, this yields 6-propoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 7-fluoroindole-2-carboxylic acid, this yields 7-fluoroindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 4-trifluoromethylindole-2-carboxylic acid, this yields 4-trifluoromethylindole-2-carboxylic

acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 5-ethylindole-2-carboxylic acid, this yields 5-ethylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-*tert*-butylindole-2-carboxylic acid, this yields 6-*tert*-butylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

with 6-acetoxy-1-methylindole-2-carboxylic acid, this yields 6-acetoxy-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide.

### **Example 2**

300 mg 5-hydroxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide is dissolved in 20 mL pyridine and then mixed with 8 mL acetic anhydride while cooling. Next it is stirred for one hour at room temperature and worked up as usual, yielding 5-acetoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide.

By analogy, by reacting the 4-, 5- or 6-hydroxyindole-2-carboxylic acids with the corresponding carboxylic acid anhydrides, this yields

5-pivaloyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

6-pivaloyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

6-butanoyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

5-butanoyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

4-propanoyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

5-propanoyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

6-propanoyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

4-methanesulfonyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

5-methanesulfonyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

6-methanesulfonyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

5-propanoyloxy-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

4-methanesulfonyloxy-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,

5-methanesulfonyloxy-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide and

5-acetoxy-1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide.

**Example 3**

0.5 g 7-benzyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide (m.p. 268-269°C) is dissolved in 40 mL methanol. Then after adding 0.2 g palladium carbon (5%), the mixture is hydrogenated for a period of one hour at room temperature. The hydrogenation solution is then concentrated and worked up as usual, yielding 7-hydroxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide.

Similarly, by hydrogenation

of 5-benzyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide

(m.p. 283-284°C)

this yields

**5-hydroxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,**

by hydrogenation of 6-benzyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide, this yields 6-hydroxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide

and

by hydrogenation of 4-benzyloxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide, this yields 4-hydroxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide.

**Example 4**

2.7 g 5-methylindole-2-carboxylic acid is dissolved in 100 mL THF at room temperature with the addition of 3.0 g dicyclohexyl carbodiimide (DCC) and then mixed with 3.2 g 3-aminoquinuclidine suspended in 20 mL THF. Next the mixture is stored for 6 hours at 40°C and then worked up as usual, yielding 5-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide.

The following examples concern pharmaceutical preparations containing substances of formula I or one of their acid addition salts:

**Example A: Tablets**

A mixture of 1 kg 4-chloroindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide, 4 kg lactose, 1.2 kg potato starch, 0.2 kg talc and 0.1 kg magnesium stearate is pressed to form tablets in the usual manner so that each tablet contains 10 mg active ingredient.

**Example B: Coated pills**

By analogy with Example A, tablets are pressed and then coated with a coating of sucrose, potato starch, talc, gum tragacanth and coloring agent in the usual manner.

**Example C: Capsules**

A 2 kg batch of 5-methoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide is used to fill hard gelatin capsules in the usual manner, so that each capsule contains 20 mg active ingredient.

**Example D: Ampules**

A solution of 1 kg indole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide in 60 L double-distilled water is filtered under sterile conditions, bottled in ampules, lyophilized under sterile conditions and sealed under sterile conditions. Each ampule contains 10 mg active ingredient.

Tablets, coated pills, capsules and ampules containing another compound of formula I and/or one or more physiologically safe acid addition salts of a compound of formula I can be produced by similar methods.

**Patent Claims**

1. 3-(Indole-2-carboxamide)quinuclidines of formula I



where

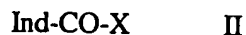
Ind is an unsubstituted 2-indolyl group or a 2-indolyl group having one or two substituents in the form of an alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl and/or alkylthio each with 1-4 carbon atoms, 7-11 C-aralkyloxy, 1-5 C-acyloxy, 6-10 C-aroyloxy, 6-10 C-aryloxy, trifluoromethyl, cyano, fluoro, chloro, hydroxyl, 1-4 C-alkylsulfonyloxy, 6-10 C-arylsulfonyloxy, carboxyl and/or methylene dioxy, and

R is 3-quinuclidinyl,

as well as their salts.

2.
  - a) 4-Chloroindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,
  - b) 5-methoxyindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,
  - c) indole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,
  - d) 1-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,
  - e) 5-methylindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide,
  - f) 4-fluoroindole-2-carboxylic acid N-(quinuclidin-3-yl)amide.

3. A method of synthesis of compounds of formula I according to claim 1, as well as their salts, characterized in that compound of formula II



where the Ind group has the meanings given in claim 1, and X stands for Cl, Br, acyloxy, alkoxy, each having 1-6 carbon atoms, aralkyloxy with 7 to 11 carbon atoms, or an

aroyloxy, each with 6 to 10 carbon atoms, or a hydroxyl is reacted with 3-aminoquinuclidine and/or a compound which otherwise corresponds to formula I but instead of containing one or more hydrogen atoms, it has a protective group that can be split off, converting it to a compound of formula I by splitting off this protective group and/or converting one Ind group in a compound of formula I into another Ind group and/or converting a base of formula I into one of its salts by treating it with an acid.

4. The method of synthesis of a pharmaceutical preparation, characterized in that a compound of formula I according to claim 1 and/or one of its physiologically safe salts is converted to a suitable form of administration together with at least one solid, liquid or semiliquid vehicle or additive.
5. A pharmaceutical preparation characterized by a content of at least one compound of formula I according to claim 1 and/or one of its physiologically safe salts.
6. Use of a compound of formula I according to claim 1 and/or one of its physiologically safe salts to combat diseases.
7. Use of a compound of formula I according to claim 1 and/or one of its physiologically safe salts to produce pharmaceutical drugs.

*Translation Coordination Services  
TCS632A  
8/24/01  
PFWright*

AFFIDAVIT OF TRANSLATION

STATE OF TEXAS )

COUNTY OF Bastrop )

ss:

Peggy Fallin Wright, being duly sworn, deposes and says that she is well versed in the German and English languages, and that the English version of PATENT APPLICATION EP 0 512 350 A2 entitled "Indole Derivatives" is an accurate, true, and complete translation from the original German language into the English language.

Peggy Fallin Wright  
Peggy Fallin Wright

Subscribed and sworn to before me  
This 24<sup>th</sup> day of August, 2001

L. J. Kubicek, Notary Public  
County of Bastrop, Texas  
My commission expires 11-24-03

